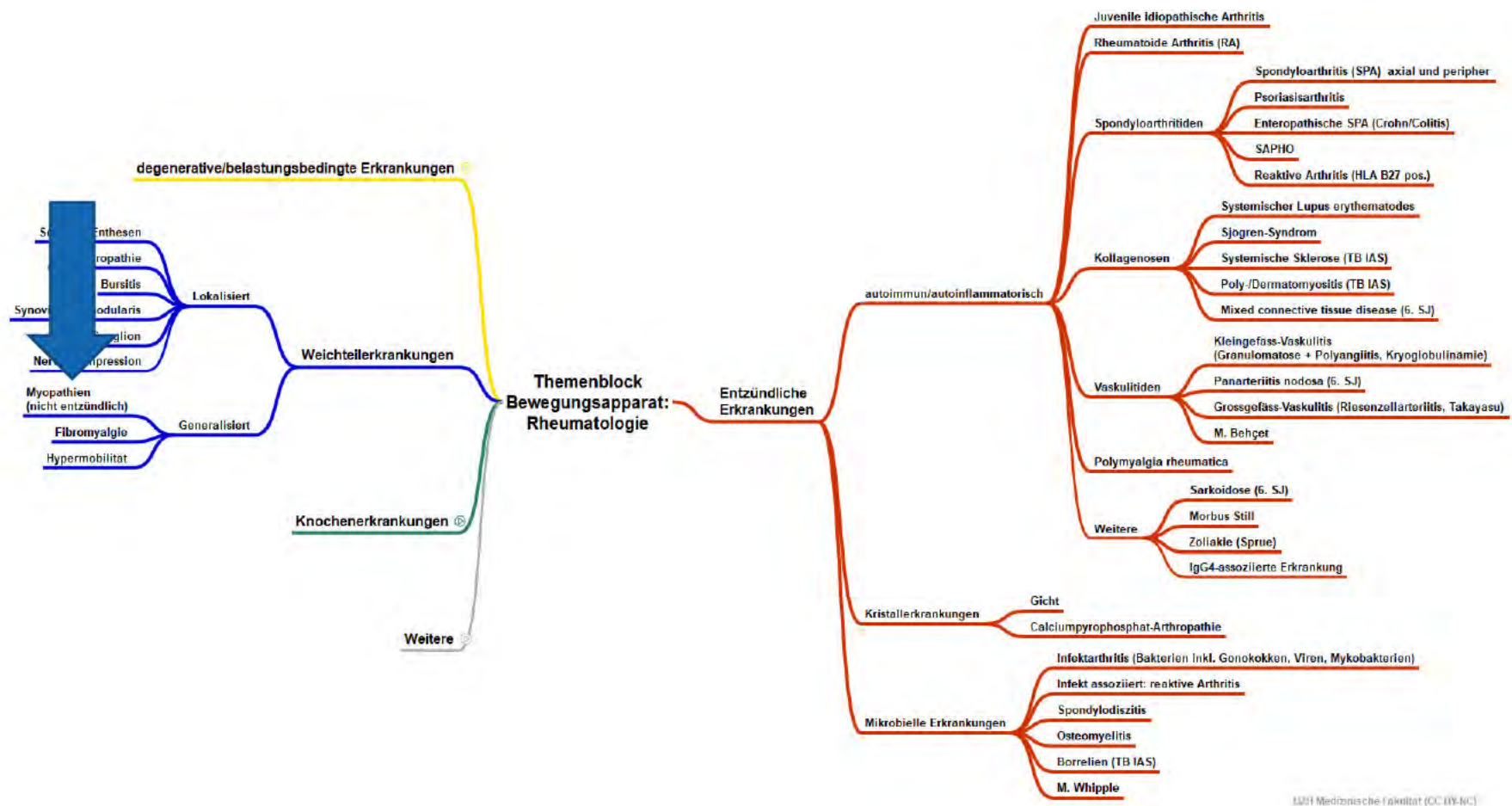


Nicht-entzündliche Myopathien

Dr. med. Katja Göhner, Klinik für Rheumatologie, USZ

Nicht entzündliche Myopathien






Lernziele

Am Ende der Vorlesung Teil 1 und 2 sollten Sie Folgendes können:

Entzündliche Myopathien (Myositiden) und einige der Differentialdiagnosen

- Definition und Aetiologie beschreiben
- Anamnese durchführen, typische Symptome benennen
- klinische Untersuchung durchführen, typische Befunde benennen und erkennen
- Abklärungen aufführen und typischen Befunde erklären
- bei einem Patienten anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern und Therapieoptionen benennen

Differenzialdiagnose Myopathien

Inflammatorisch	Primäre Myositiden, sekundär bei Kollagenosen, Vaskulitiden, Rheumatoider Arthritis, Sarkoidose
Medikamentös-toxisch	<i>Statine, Antimalarika, Ciclosporin, Colchicin, L-Tryptophan, Omeprazol, Finasterid, Isotretinoin, Alkohol, Drogen, Prednison</i>
Paraneoplastisch	Solide Tumoren, hämatologische Neoplasien, Lambert-Eaton-Syndrom
Infektiös	Viren (Influenza, Coxsackie, Echo, HIV) Bakterien (Staph. aureus, Streptokokken, Clostridien, Borrelien, Treponemen) Parasiten (Toxoplasmose, Trichinellose, Zystizerkose)
 Endokrin	Hypo-/Hyperthyreoidismus, Hypercortisolismus , Hyperparathyreoidismus, M. Addison, Akromegalie, Vitamin D-Mangel
Elektrolyte	Kalium, Phosphat, Calcium, Magnesium
Überbeanspruchung	(Leistungs-)Sportler
Trauma	Muskelzerrung, Muskelfaserriss, Kompartment-Syndrom
 Metabolisch	Glykogen-, Lipid-, Purinstoffwechsel, mitochondriale Zytopathie
 Proteinstoffwechsel	Muskeldystrophien
Neuropathogen	Spinale Muskelatrophie, amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, CIDP

Fall 1 - 25-jähriger Schreiner

Anamnese:

- Schleichender Beginn, retrospektiv vor ca. 3 Jahren
 - Eingeschränkt bei der Arbeit

Klinik:

- Schultergürtelschwäche (asymmetrisch)
 - M. serratus anterior (Scapula alata)
 - M. Biceps, M. pect. major
 - rel. Aussparen des Deltoideus
- Gesichtsmuskulatur
 - Schwäche beim Lidschluss, Pfeifen

Labor: CK 600U/l, Myoglobin,
LDH 3x ULN, GOT, GPT 2x ULN



Was vermuten Sie? Wie weiter?

Entzündliche und nicht-entzündliche Myopathien: Zwei Fälle

25jähriger Schreiner

Seit 3 Jahren

Zunehmende asymmetrische Schwäche
Schultergürtel und **Gesichtsmuskulatur**

CK 600U/l

Keine Antikörper

25jährige Studentin

Seit 8 Wochen

Deutlich zunehmende Muskelschmerzen
Und **symmetrische Muskelschwäche**

- ❖ Probleme den Kopf zu halten
- ❖ Vom Stuhl aufzustehen - **Beckengürtel**
- ❖ Die Arme Überkopf zu halten - **Schultergürtel**

Muskelenzym

CK von 8000U/l

Positive Antikörper

Entzündliche und nicht entzündliche Myopathie

Anamnese

Nicht entzündliche Myopathie

Muskuläre Symptome

- Oft über Jahre
- Asymmetrische Muskelschwäche proximal und distal
- Augen-/Gesichtsmuskulatur
- Krämpfe, Faszikulationen
- Dysphagie, Dysarthrie, Dysphonie

Myositis

Muskuläre Symptome

- Subakuter Beginn, selten akut
- Symmetrische Muskelschwäche meist proximal
- Schmerzen
- Dysphagie, Dysphonie, Dysarthrie

Entzündliche und nicht entzündliche Myopathie

Anamnese

Nicht entzündliche Myopathie

Extramuskuläre Symptome

- *Kardiopulmonale Symptome*
 - Palpitationen, Dyspnoe, trockener Husten
- *GI-Symptome*
 - Dysphagie, Abdominalschmerzen

Myositis

Extramuskuläre Symptome

- *Allgemeinsymptome*
 - Fatigue, Gewichtsverlust, Nachtschweiss **B-Symptome**
- *Kardiopulmonale Symptome*
 - Palpitationen, Dyspnoe, trockener Husten
- *GI-Symptome*
 - Dysphagie, Abdominalschmerzen
- *Kollagenosentypische Symptome*
 - Haut, Gelenke, Gefässe

Klinische Untersuchung

Muskulatur

- Inspektion
 - **Atrophie**, Hypertrophie
 - Umfangmessung, Vergleich mit älteren Photos, Kleidergrösse
 - **Augen-/Gesichtsmuskulatur**
 - **Asymmetrie**

Neurologische Untersuchung

- Tonusänderung
- Faszikulationen
- abgeschwächte, gesteigerte Reflexe
- **Motorische Schwäche**, Sensibilitätsstörung

Kardiopulmonale Untersuchung

Haut

Zwei Fälle

25jähriger Schreiner

Seit 3 Jahren

Zunehmende Schwäche Schultergürtel
und **Gesichtsmuskulatur**

Nichts zusätzlich

CK 600U/l

Keine Antikörper

25jährige Studentin

Seit 8 Wochen

Symmetrische Muskelschwäche, CK
8000U/l

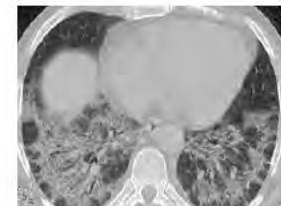
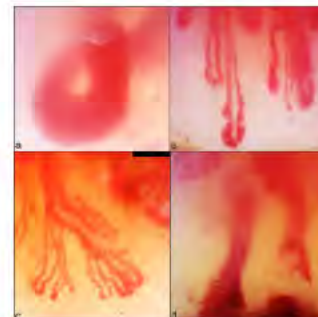
UND



Hautausschlag



Einblutungen



**Rasselgeräusche und
Entfaltungsknistern**

Viele Zusätzliche Symptome

Kraftgrade nach BMRC

BMRC (British Medical research Concil)

- 0/5: Plegie – keine Bewegung möglich
- 1/5: sichtbare +/- tastbare Kontraktion ohne Bewegung
- 2/5: Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
- 3/5: Bewegung gegen die Schwerkraft knapp möglich
- 4/5: Bewegung gegen leichten Widerstand
- 5/5: Normale Kraft

Laborabklärungen Kreatinkinase

CK Erhöhungen – Verdacht auf Muskelerkrankung oder

«Laborente»

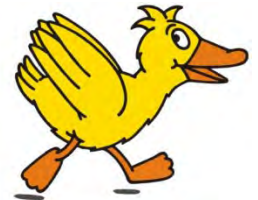
- Referenzwerte (Körpergrösse/-gewicht/-oberfläche, Geschlecht, Eth
- Makro-CK (an Immunglobulin gebundene CK)
- Idiopathische HyperCKämie

Physiologisch

- Körperliche Anstrengung, Berufstätigkeit, Sport

Iatrogen

- i.m.-Injektionen, OP, EMG, Muskelbiopsie



Anamnese – Klinische Untersuchung - Labor

Anamnese

- seit 3 Jahren langsam progredient
- ohne B-Symptomatik
- ohne Haut - Gelenke – Lunge - Herz

Klinische Untersuchung

- asymmetrische Schwäche im Schultergürtel
- Gesichtsmuskelschwäche

Laboranalyse

- leichte CK erhöhung
- keine Antikörper

Fall 1 - 25-jähriger Schreiner

EMG

- unspezifische myopatische Veränderungen

Muskelbiopsie

- endomysial gelegene entzündliche Infiltrate und MHC 1 Aufregulation, De-/Regenerierende Fasern, Variabilität i.d. Fasergrösse und Kernzentralisierung

CAVE: Histologe - Risiko der Verwechslung mit einer Myositis

Molekulargenetische Testung

- Deletion D4Z4 auf Chromosom 4

(in 95% spezifische Verkürzung der Repeat Sequenzen D4Z4 - Führt zu einer defekten Proteinproduktion – Apoptose induzierend)

Fazio-skapulo-humerale Dystrophie (FSHD)

Defekt im Muskelprotein

Muskeldystrophien

Muskuläre Dysfunktion aufgrund **genetischer Proteindefekte**

Historisch eingeteilt in klinische Manifestationsformen

3.häufigste:

Fazioscapulo-humerale Dystrophie

2. LD

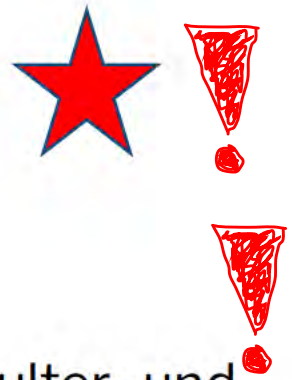
dritthäufigste Muskeldystrophie mit 1:20 000

autosomal dominant – 50% Spontanmutationen

(Bild Lancet 2002)

Muskeldystrophie – Fazio-scapulohumerale Dystrophie (FSHD)

Wichtig



3.häufigste Muskeldystrophie, 1:20 000, in jedem LA

Definition: Fortschreitende Muskelschwäche Gesichts-/ Schulter- und Extremitätenmuskulatur

Diagnosestellung: molekulargenetische Testung

Pathogenese: Deletion D4Z4 Chromosom 4 - Proteindefekt – Skelettmuskeldestruktion

Klinik: Muskelschwäche

Gesichtsmuskulatur - Pfeiffen, Scapula alata, Handgelenksextensions- Schwäche, später Abdominalmuskulatur und distale Beinmuskulatur.

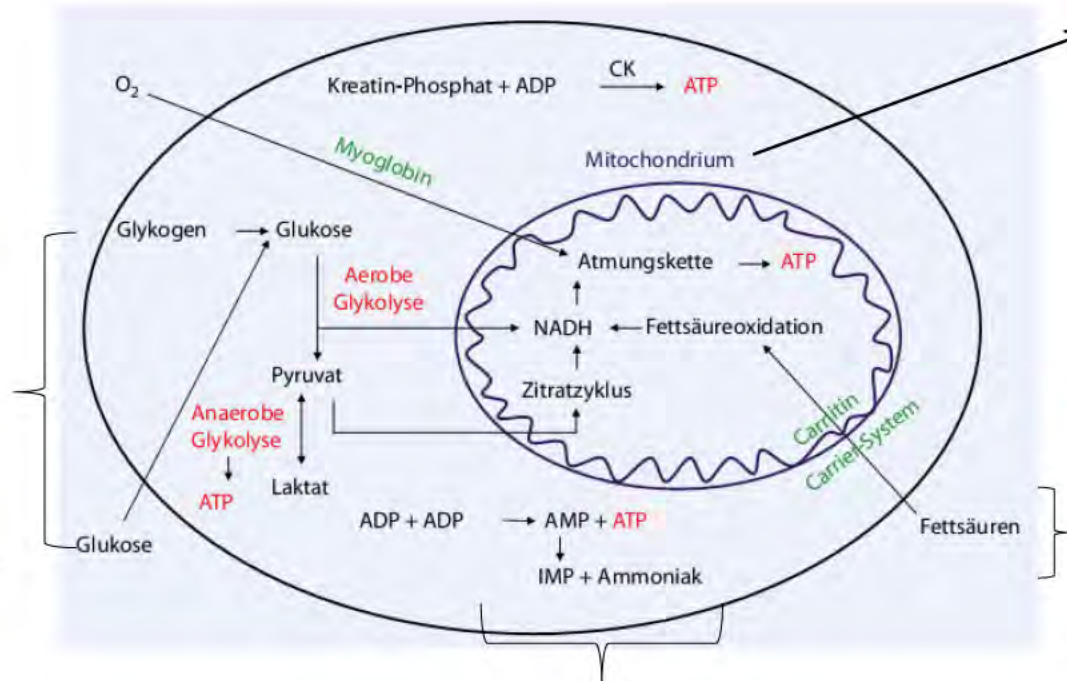
Therapie: Symptomatisch

Metabolische Myopathien

Defekte im muskulären Stoffwechsel

Glykogenstoffwechsel

- Kurze, hoch-intensive Belastung m. maximalem Kraftaufwand
- Second wind-Phänomen



Mitochondriale Zytopathie

- Ausdauersport mit leichter Intensität

Lipidstoffwechsel

- Ausdauersport mit leichter bis mittlerer Intensität
- Fasten
- Infekte
- Kälte

Purinstoffwechsel

- v. a. anaerobe Belastung

Metabolische Myopathien

Ein 20jähriger Patient

über Jahre

- zunehmend Mühe beim Treppensteigen
- manchmal **Muskelkrämpfe**
- und Anstrengungsdyspnoe

Labor: CK ca. 800U/l

25jährige Studentin

Seit 8 Wochen

Deutlich zunehmende Muskelschmerzen

Und **symmetrische Muskelschwäche proximal**

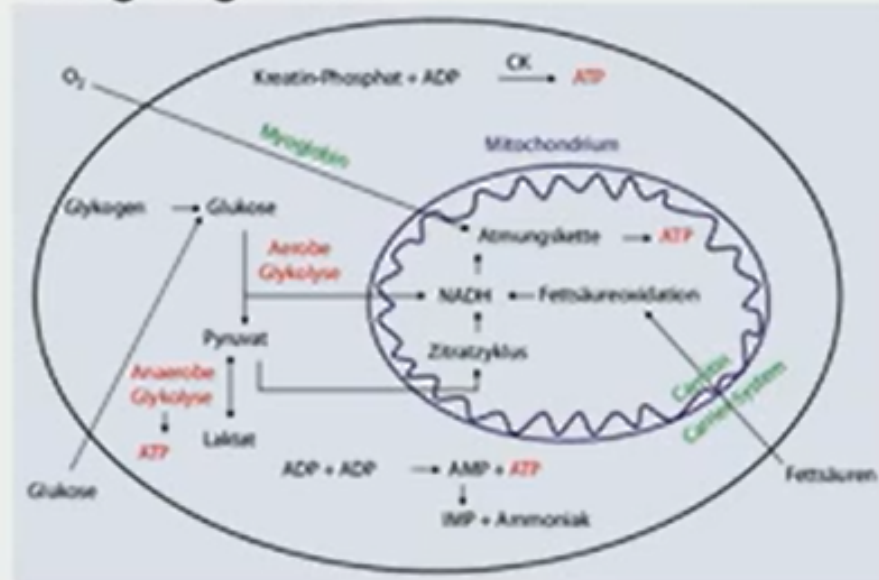
- ❖ Vom Stuhl aufzustehen/Treppen steigen - **Beckengürtel**
- ❖ Die Arme Überkopf zu halten - **Schultergürtel**

CK von 8000U/l

Positive Antikörper

Glykogenspeicherkrankheiten

Enzymdefekte in der Kohlenhydratverbrennung der Muskeln - Energieversorgung fehlt



Wichtig

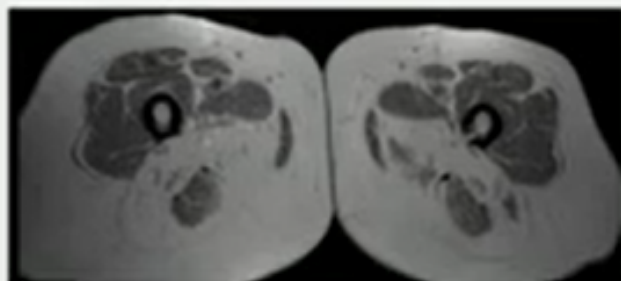
Glykogenspeicherkrankheiten (GSD)

❖ Laktattest

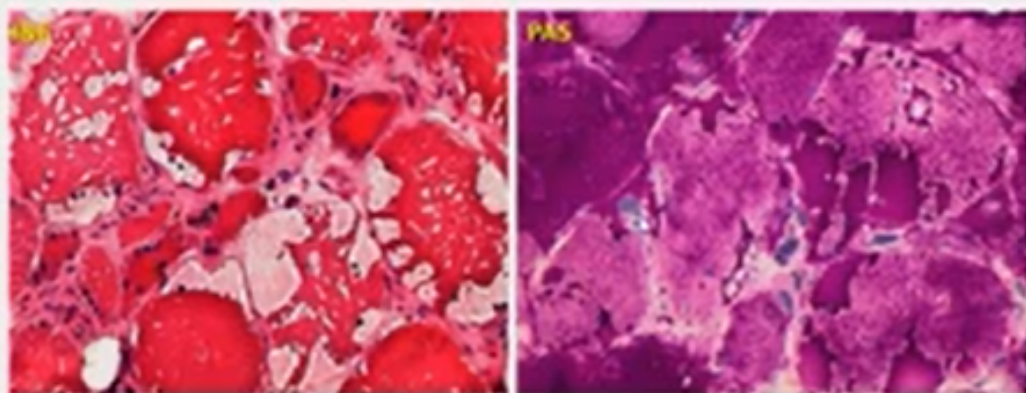
- Venöse Blutentnahme vor und nach Muskelkontraktion
- Ammoniak- und Laktat-messung im Blut
- Kontraktion aktiviert anaerobe Glykogenolyse
 - Ammoniak und Laktatanstieg
- bleibt bei GSD der Laktatanstieg aus

(Bild Schüller Nervenarzt 2013, Hamstrings verfettet)

Glykogenspeicherkrankheiten



- ❖ **MRI:** oft selektives Muster von Atrophie und Verfettung
- ❖ **Muskelbiopsie:**
 - Vakuolen in denen Glykogen abgelagert ist
 - PAS (periodic acid Schiff- Reagens zur Anfärbung) positives Glykogenmaterial (Glykogen wird angefärbt)



(Bild Schüler Neuroarzt 2013, Hamstrings verklebt/Vorged)

Glykogenspeicherkrankheiten

GSD II – M. Pompe

❖ Trockenbluttest möglich

- ❖ Trockenbluttest: Restaktivität des Enzyms saure alpha Glucosidase bestimmend – die direkte Bestätigung mittels molekulargenetischer Untersuchung aus derselben Probe möglich.

❖ Enzymersatztherapie (Infusion 20mg alpha Glucosidase/kg KG alle 2 Wo)

Glykogenspeicherkrankheiten (GSD)



GSD II - M. Pompe – late onset in der 2. LD

Definition: Speicherkrankheit, autosomal rezessiv, 1:40 000

Pathogenese: Gendefekt – Mangel/Fehlen des Enzyms Alpha-Glucosidase –
Umwandlung von Glykogen zu Glucose blockiert

Klinik: langsam progrediente Paresen proximal und axial plus
Zwerchfellschwäche mit resp. Insuffizienz

Diagnostik: Trockenbluttest

Therapie: Enzyzersatztherapie vorhanden

Metabolische Myopathien - Lipidmyopathien

29jährige Juristin

- Seit ca. 6 Monaten neu Ausdauersport
- nach **Ausdauer-Training über Tage heftige Muskelschmerzen, Muskelschwäche, brauner Urin**
- **Dazwischen im Alltag völlig normal funktionsfähig**

Klinik:

- Muskulatur und Kraft unauffällig
- Reflexstatus normal

Labor:

- CK im Intervall normal, nach Belastung bis 10000U/l

25jährige Studentin

Seit 8 Wochen

Deutlich zunehmende Muskelschmerzen

Und **symmetrische Muskelschwäche proximal**

- ❖ Vom Stuhl aufzustehen/Treppen steigen - **Beckengürtel**
- ❖ Die Arme Überkopf zu halten - **Schultergürtel**

CK von 8000U/l

Positive Antikörper

Rhabdomyolyse

Eine Rhabdomyolyse ist ein ausgeprägter Zerfall von Skelettmuskulatur mit Freisetzung von Muskelzellbestandteilen in die Zirkulation.

Ursachen beispielsweise ein Muskeltrauma, Langstreckenlauf, Schübe o.g. Erkrankungen

Diagnose: Trias von

- Muskelschmerzen,
- massiv erhöhter Kreatinkinase (10-25000 U/l, u.U. 100 000) und
- rötlich brauner Urin aufgrund von Nachweis Myoglobin

Risiko: Nierenversagen

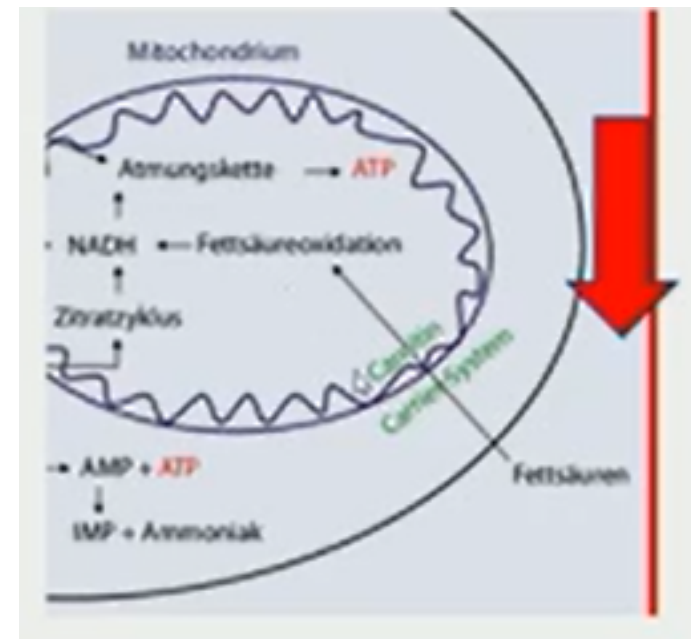
Therapie: Trigger sistieren, Flüssigkeitsgaben, Überwachung Elektrolyte, Niere

Lipidmyopathien

Störung **Fettstoffwechsel** – **Schlüsselernergiequelle** für **Ausdauerbelastung**

Der Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien und damit ihr Abbau ist nicht mehr/vermindert möglich durch Defekte Transportenzyme

defektes Carnitin-Carrier System



Lipidmyopathien

Diagnostik:

Labor: CK, Acylcarnitin im Blut

Molekulargenetik:

Carnitin-Palmitoyl-Transferase CPT II Mangel (am häufigsten vorkommender Defekt –Erstmanifestation im Erwachsenenalter möglich)

die langkettigen Acylcarnitine akkumulieren – und sind im Labor messbar

Lipidmyopathien

Carnitin-Palmitoyl-Transferase CPT II Mangel

- **Auslöser:**
 - Ausdauerbelastung beim Sport,
 - Hungerzustände, Fieber – Infekte
 - Medikamente (z.B. Valproat, Diazepam, Ibuprofen)
- Nach Auslöser **transiente Klinik:**
 - über Tage heftige Muskelschmerzen, Muskelschwäche +/- brauner Urin
 - Im Intervall – ohne Auslöser in der Regel **symptomfrei**

Wichtig

Wichtig

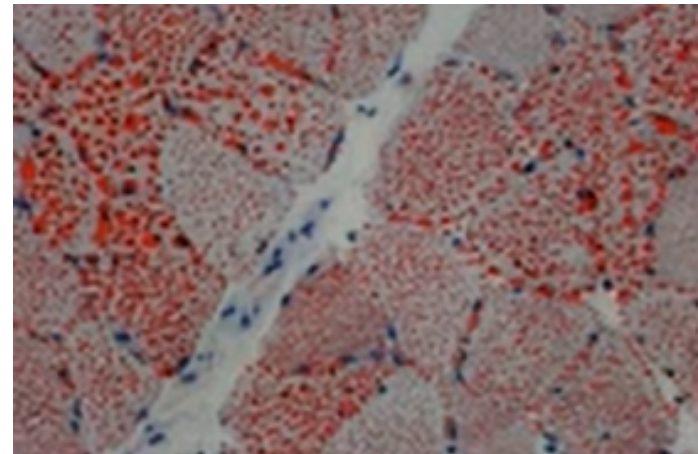
Wichtig

Lipidmyopathien

Diagnostik:

Muskelbiopsie:

intrazytoplasmatische Ansammlung von Lipidtropfen vorwiegend in Typ I Muskelfasern (Ölrot/Sudanschwarzfärbung)



Permanent beim primären Carnitinmangel, beim CPT II Mangel u.U. nur vorübergehend

(Bild ex Vorgard 2013)

Lipidmyopathien

Therapie:

CPT II Mangel

- ❖ Lebensstilanpassung
- ❖ Kohlenhydrathaltige fettarme Ernährung mit häufigeren kleineren Mahlzeiten bei Belastungen

L-Carnitin bei primärem Carnitinmangel

(Bild ex Vorgard 2013)



Definition: Myopathie durch Störungen im Fettsäuremetabolismus, autosomal rezessiv, Prävalenz offen

Pathogenese: Störung im Carnitin-Zyklus, Transportenzymdefekt langkettiger Fettsäuren

Klinik und Labor:

- Myalgien +/- Schwäche, Krämpfe und Kreatinkinaseanstieg nach Ausdauerbelastung/Hungerzustand/Fieber
- Im Intervall symptomfrei

Diagnose:

- Molekulargenetik: CPT II Mangel

Therapie:

- Anpassung Lebensstil, kohlenhydrathaltige fettarme Ernährung mit häufigeren kleineren Mahlzeiten

Metabolische Myopathien

Mitochondriale Myopathien

Defekte der mitochondrialen Atmungskette

Mitochondrien - Schlüsselrolle - Energieproduktion

greift die verschiedensten Gewebe an **daher -
Multisystembeteiligung**

hohe phänotypische Variabilität

(Bild Vorgard 2013)

Myopathien - Differentialdiagnosen - Myositiden



- ❖ Muskeldystrophie – Proteinstoffwechselstörung
- ❖ M. Pompe – Glykogenabbaustörung
- ❖ CPT-II Mangel – Lipidabbaustörung
- ❖ Mitochondriopathie

Differentialdiagnostisch zu Muskelbeschwerden und Myositis zu bedenken

25jährige Patientin

- subakuter Beginn symmetrische Muskelschwäche proximal betont

Mit Hautveränderungen und Lungenparenchymveränderungen

CK 6000U/l und Antikörper positiv

- **Dermatomyositis – Teil 2 der Vorlesung**
- Immunmodulatorische Therapie – erst Kortikosteroide, dann Basistherapie



Hypothyreose

- Bis zu 79% einer symptomatischen Hypothyreose haben muskuloskeletale Beschwerden
- Bei 38% objektivierbare proximal betonte Parese
- Rhabdomyolysen kommen vor
- CK kann normal aber auch deutlich erhöht sein.

Deutsche Leitlinien für Diagnostik und Therapie Neurologie Myalgien 2020

Endokrine Myopathien

Steroidmyopathie

Steroidlangzeiteinnahme in höheren Dosen bei beispielsweise einer
Polymyositis – Dermatomyositis

Risiko einer

Steroidmyopathie als Komplikation der Therapie zusätzlich zur Myositis

Oft schwierig in der Differentialdiagnose

Endokrine Myopathien

Steroidmyopathie

Pathogenese:

Katabole enzymvermittelte Destruktion von Muskelproteinen und direkte Apoptoseinduktion von Muskelzellen sowie antianabole Effekte auf Synthese von Muskelproteinen/-zellen

Klinik:

Proximale Muskelschwäche – **M. quadriceps femoris** – oft prominenter Muskelschwund, sichtbare Atrophien



Endokrine Myopathien

Steroidmyopathie

Labor: **normale Kreatinkinase**



EMG: normal oder myopathisches Muster

Biopsie: Kaliberschwankungen der Fasern mit **Faseratrophie Typ-II-Fasern**

MRI: **Muskelfettung/Atrophie**

Therapie: Nach Absetzen und entsprechendem Training kann der Muskel sich erholen.

Endokrine Myopathien

Steroidmyopathie



Steroidlangzeiteinnahme höherer Dosen – Steroidmyopathie
DD bei Auftreten unter Therapie einer Polymyositis

Pathogenese: Destruktion und Hemmung Synthese Muskelproteine

Klinik: Proximale Muskelschwäche – **M. quadriceps femoris** – oft prominenter Muskelschwund, sichtbare Atrophien

Labor: **normale Kreatinkinase**

EMG: normal oder myopathisches Muster

Biopsie: Kaliberschwankungen der Fasern mit **Faseratrophie Typ-II-Fasern**

MRI: **Muskelverfettung/Atrophie**

Therapie: Absetzen der Steroide



32-jährige Frau

Anamnese

- Aus dem Sudan
- Seit 5 J. in der Schweiz
- Zunehmend invalidisierende belastungsabhängige Myalgien
 - der proximalen Extremitätenmuskulatur und der lumbalen Muskulatur

Befunde

- Muskulatur symmetrisch, nicht atroph
- Kraft Schultergürtel-/Glutealmuskulatur M4
- Labor
 - Bland: BB, Na, K, Ca, Kreatinin, CK, GOT, GPT, AP, TSH, BZ, CRP

32-jährige Frau

25-Hydroxy-Vitamin D 4 µg/l (therapeutischer Bereich 35-60 µg/l)

Bei chronischem Mangelzustand:

- Knochenschmerzen, Muskelschwäche
- Risiko der Osteomalazie

Differenzialdiagnose Myopathien

Inflammatorisch	Primäre Myositiden , sekundär bei Kollagenosen, Vaskulitiden, Rheumatoider Arthritis, Sarkoidose
Medikamentös-toxisch	<i>Statine</i> , Antimalarika, Ciclosporin, Colchicin, L-Tryptophan, Omeprazol, Finasterid, <i>Isotretinoin</i> , <i>Alkohol</i> , Drogen, Prednison
Paraneoplastisch	Solide Tumoren, hämatologische Neoplasien, Lambert-Eaton-Syndrom
Infektiös	Viren (Influenza, Coxsackie, Echo, HIV) Bakterien (Staph. aureus, Streptokokken, Clostridien, Borrelien, Treponemen) Parasiten (Toxoplasmose, Trichinellose, Zystizerkose)
 Endokrin	Hypo-/Hyperthyreoidismus , Hypercortisolismus, Hyperparathyreoidismus, M. Addison, Akromegalie, Vitamin D-Mangel
Elektrolyte	Kalium, Phosphat, Calcium, Magnesium
Überbeanspruchung	(Leistungs-)Sportler
Trauma	Muskelzerrung, Muskelfaserriss, Kompartiment-Syndrom
 Metabolisch	Glykogen- , Lipid- , Purinstoffwechsel, mitochondriale Zytopathie
 Proteinstoffwechsel	Muskeldystrophien
Neuropathogen	Spinale Muskelatrophie, amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, CIDP

Literatur/Bilder

- Metabolische und mitochondriale Myopathien. M. Vorgerd & M. Deschauer Zeitschrift für Rheumatologie Vol 72, p.242-254 (2013)
- Myositis H. Chinoy und R. G. Cooper Oxford University Press 2018
- Schüller, Nervenarzt Diagnose und Therapie des Late-Onset Morbus Pompe. 84:1467-1472

**Danke für die
Aufmerksamkeit**